

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

CAS Registry Number
102333-05-1

Chemical Name
1H-Benzimidazole, 6-methoxy-1-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]- (9CI)
(CA INDEX NAME)

Molecular Formula
C17 H19 N3 O3 S

Category: Chemistry References

Search question: 102333-05-1

CAPLUS Answer Number 1 - © 1999 ACS

Title

Imidazothiadiazine derivatives

Patent Assignee

Aktiebolag Haessle, Swed.

Publication Source

Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 19 pp.

Identifier-CODEN

JKXXAF

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 61007281	A2	19860113	JP 1985-126398	19850612
JP 06096581	B4	19941130		
US 4636499	A	19870113	US 1985-739425	19850530
EP 171372	A1	19860212	EP 1985-850199	19850606
EP 171372	B1	19881005		
R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE				
AT 37719	E	19881015	AT 1985-850199	19850606
US 4725691	A	19880216	US 1986-913689	19860930
JP 06316573	A2	19941115	JP 1993-268822	19931027
JP 07039412	B4	19950501		

Priority Application Information

SE 1984-3179	19840613
US 1985-739425	19850530
EP 1985-850199	19850606

Abstract

The title compds. [I, R1, R2, R3, R4 = H, F, Cl, alkyl, alkoxy, CN, etc., 2 adjacent R's may form a ring; R5, R6 = alkyl, H or R5R6 = alkylene; R7 = alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy; R8 = H, alkyl, or R6R7, R7R8 = CH:CHCH:CH, oxaalkylene, OCH:CH, NHCH:CH, NMeCH:CH, thiaalkylene, etc.; X- = physiol. compatible anion], which inhibited stomach acid secretion and thus were useful for the prevention of gastrointestinal inflammation, were prepd. Thus, a mixt. of the imidazole deriv. II, 0.2 M MeOH, and concd. HCl was stirred at 37° for 7 min to give (60% yield) an isomeric mixt. of I [R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = R7 = MeO, R6 = R8 = Me; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = R7 = MeO, R6 = R8 = Me]. Tablets (275 mg each) contg. I were prepd.

International Patent Classification

International Patent Classification, Main

C07D513-14

International Patent Classification, Secondary

A61K031-54; C07D401-12; C07D513-16; C07D513-22

Graphic

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-7281

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)1月13日

C 07 D 513/14
A 61 K 31/54

ACJ
ACL
AED

8214-4C

6664-4C

6664-4C

6664-4C

※審査請求 未請求 発明の数 5 (全19頁)

⑮ 発明の名称 新規なスルフェンアミド

⑯ 特 願 昭60-126398

⑰ 出 願 昭60(1985)6月12日

優先権主張 ⑱ 1984年6月13日 ⑲ スウェーデン (SE) ⑳ 8403179-8

㉑ 発 明 者 アーネ・エロフ・ブレ
ンドストリヨーム

スウェーデン国エス-415 06 イヨーテボリイ、アンデ
ルスマツツソンスガタン 13ペー

㉒ 発 明 者 ベル・レンナート・リ
ンドベルイ

スウェーデン国エス-436 00 アスキム、クナツペハル
64

㉓ 発 明 者 ビヨルン・ヴァルマー
ク

スウェーデン国エス-435 00 ミヨルンリツケ、ローグ
ホルタル97

㉔ 出 願 人 アクチエボラゲット・
ヘツスレ

スウェーデン国エス-431 83 ミヨルンゲール (番地な
し)

㉕ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉

外2名

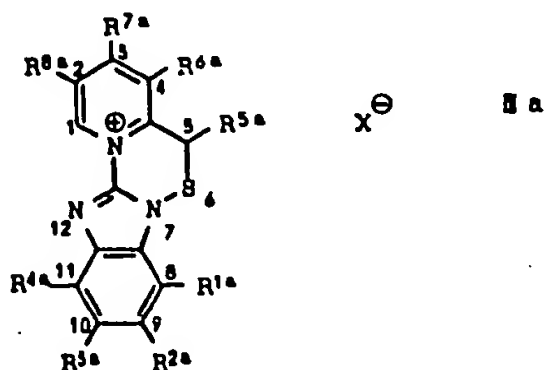
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称 新規なスルフェンアミド

2 特許請求の範囲

1) 次の式 III a



(式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およびR^{4a}は同一または異なり、水素、弗素もしくは塩素によつて任意に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、-CN、-CF₃、-NC₂、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するR^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およ

びR^{4a}の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて単環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、かつNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になつて1もしくは2個のオキシ基($\text{O}=\text{C}-$)を形成しており、せしめしもR^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およびR^{4a}がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて2個の環を形成している

ときは、それらは互いに結合してよく、 R^{5a} は水素またはアルキル基であり、 R^{6a} は水素またはアルキル基であり、または R^{5a} と R^{6a} とが互いに結合してアルキレン鎖を形成しており、 R^{7a} は水素、アルキルアルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、 R^{8a} は水素またはアルキル基であり、または R^{6a} と R^{7a} とが、または R^{7a} と R^{8a} とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒になつて環を形成しており、その環において、 R^{6a} および R^{7a} または R^{7a} および R^{8a} によつて構成された部分は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$ であり、せし CH_3 て p は 2、3 または 4 であり、0、8 および N 原子は常に化合物 III a の位置 3 に結合しており、 R はアルキル、シクロアルキル、アリ

- 3 -

ル基またはアリールアルキル基であり、 X^- は製薬的に許容しうるアニオンである。) で表わされる新規な化合物。

2) 製薬的に許容しうるアニオンが Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- または AuCl_4^- である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3) R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} が同一または異なり、各々が水素、1~7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、1~7 個の炭素原子を有する低級アルコキシ基、クロロ、ブロモ、フルオロもしくはヨード、10 個以下の炭素原子を有するアリール基、10 個以下の炭素原子を有するアリーロキシ基、アリール基中に 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基中に 1~5 個の炭素原子を有するアラルコキシ基、 $-\text{COR}$ および $/$ または $-\text{COOR}$ (R は 1~7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、3

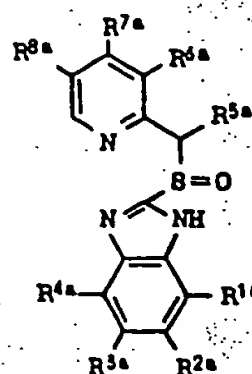
- 4 -

項または第 2 項記載の化合物。

- 4) R^{1a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{8a} が各々水素であり、 R^{2a} および R^{3a} がメチル基であり、 R^{7a} がメトキシ基であり、 R^{6a} が水素またはメチル基であり、 X^- が BF_4^- である特許請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の化合物。
- 5) R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} および R^{5a} が各々水素であり、 R^{6a} および R^{8a} がメチル基であり、 R^{7a} がメトキシ基であり、 R^{2a} が水素またはメトキシ基であり、 X^- が PF_6^- または AuCl_4^- である特許請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の化合物。
- 6) 2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド-[1',2':4,5][1,2,4]-チアジリノ[2,3-g]ベンズイミダゾール-1,3-イウムテトラフルオロボレートと 2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド

[1',2':4,5][1,2,4]-チアジアジノ
[2,3- α]ベンズイミダゾール-1,3-イ
ウムテトラフルオロボレートとの異性体混合
物。

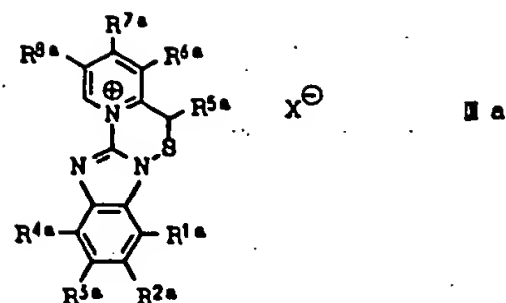
7) 一般式 I a



の化合物をa) 酸触媒下またはb) 非-酸触媒下
で変換反応させることにより式 II a の塩を生
成せしめることを特徴とする式 II a

- 7 -

また N および O から選ばれる異種原子を 0 ~
3 個含有することができ、またこれらの環は
1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基、ハ
ロゲン好ましくは F または Cl、スピロ化合物
を形成する 4 ~ 5 個の炭素原子を含有するア
ルキレン基から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基に
よつて任意的に置換されていてよく、または
2 もしくは 4 個のこれらの置換基が一緒にな
つて 1 もしくは 2 個のオキシ基 ($\text{C}=\text{O}$) を形
成しており、そしてもしも R1a、R2a、R3a お
よび R4a が互いにベンズイミダゾール環中の
隣接する炭素原子と一緒になつて 2 個の環を
形成しているときは、それらは互いに縮合し
ていてよく、R5a は水素またはアルキル基で
あり、R6a は水素またはアルキル基であり、
または R5a と R6a とが互いに結合してアルケ
レン鎖を形成しており、R7a は水素、アルキル



(式中、R1a、R2a、R3a および R4a は同一ま
たは異なり水素、弗素もしくは塩素によつて
任意的に完全にまたは支配的に置換されたア
ルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、-CN、
-CF3、-NO2、-COR、-COOR、アリアル基、
アリーロキシ基またはアリアルアルコキシ基
であり、あるいは隣接する R1a、R2a、R3a お
よび R4a の基がベンズイミダゾール環中の隣
接する炭素原子と一緒になつて単環式の 5-、
6- もしくは 7- 員環または二環式の 9-、
10- もしくは 11- 員環を形成しており、
これらの環は飽和または不飽和であつてよく、

- 8 -

アルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキ
ニルオキシ基であり、R8a は水素またはアル
キル基であり、または R6a と R7a とがまたは
R7a と R8a とがピリジニウム環中の隣接する
炭素原子と一緒になつて環を形成しており、
その環において、R6a および R7a または R7a
および R8a によつて構成された部分は
-CH=CH-CH=CH-、-O-(CH2)p-、-CH2(CH2)p-、
-O-CH=CH-、-NH-CH=CH-、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH=CH-}$ または
-S-(CH2)p- であり、そして p は 2、3 または
4 であり、O、S および N 原子は常に化合物
II a の位置 3 に結合しており、R はアルキル、
シクロアルキル、アリアルまたはアリアルア
ルキル基であり、X- は製薬的に許容しうるア
ニオンである。)

の化合物の製造方法。

8) 酸を触媒として反応せしめる特許請求の範

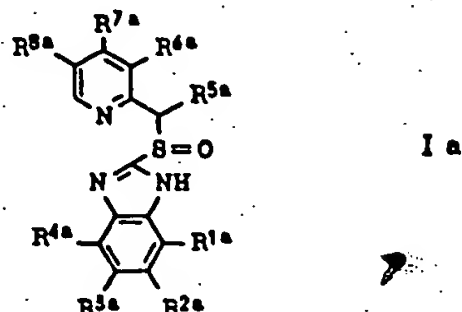
- 9 -

- 10 -

図第7項記載の方法。

- 9) HPP_4 、 HBP_4 または HAUC_4 を触媒として反応せしめる特許請求の範囲第7項および第8項記載の方法。

- 10) 次の一般式 I a



(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{7a} および R^{5a} は特許請求の範囲第1項に記載されたとおりであり、 R^{5a} および R^{6a} は3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖の形成により結合している。)で表わされる化合物。

- 11) 活性成分として特許請求の範囲第1項～第

- 11 -

を治療する方法。

- 17) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の細胞保護作用を生ぜしめる方法。

- 18) 特許請求の範囲第1項～第17項に記載された、また記載されたと実質的に同様な化合物、医薬品製剤、それらの製造方法およびそれらの医療のための使用。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、特に胃酸分泌の抑制および胃腸細胞を保護する作用をもたらすことにおいて重要な治療特性を有する新規なスルフェンアミド塩、ならびにこれらの新規な化合物の製造方法、該新規化合物を含有する医薬品組成物、およびこれらを用いて胃酸分泌を抑制し、また胃腸細胞を保護する作

6項のいずれかに記載された化合物を含有する医薬品組成物。

- 12) 哺乳動物およびヒトにおいて胃酸分泌の抑制に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

- 13) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞保護剤として用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

- 14) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患の治療に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

- 15) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を哺乳動物およびヒトに投与することにより胃酸分泌を抑制する方法。

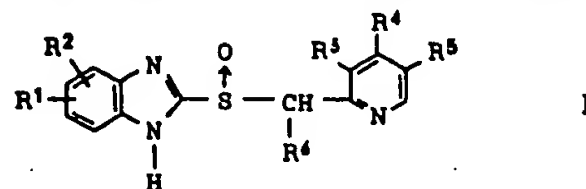
- 16) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患

- 12 -

用をもたらす方法に関するものである。

例えばヨーロッパ特許出願 EP-A1-0 005

129号に記載されているように、一般式 I



(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なり、いずれの位置にあつてもよい水素、アルキル、ハロゲン、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アルコキシまたはアルカノイルであり、 R^6 は水素、メチルまたはエチルであり、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なり、各々水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシであるが、 R^3 、 R^4 および R^5 の全てが水素であることはなく、 R^3 、 R^4 および R^5 の2個が水素であるときには3個目の R^3 、 R^4 および R^5 はメチルではない。)

を有するペンズイミダゾール型のスルホキシド

- 13 -

- 14 -

およびこれらの製薬的に許容しうる塩は公知である。これらの一般式 I を有する化合物は、胃腸疾患の治療に使用することができる。

これらの化合物は、胃酸分泌を抑制し、更に胃細胞の保護作用をも有することが知られている。これらはその抗分泌作用を有することから、消化性潰瘍の治療に使用することができる。

一般式 I を有する置換されたベンズイミダゾールの抗分泌活性は、胃の H^+ 、 K^+ -ATP アーゼ、即ち胃の中へ陽子を放出する働きをする酵素の抑制を介して発現されることが見出されている。この酵素は胃粘膜の壁細胞中に局在している。

しかしながら、一般式 I を有する化合物のこの生体内抑制作用は、これらの化合物そのものによつてではなく、1 以上の波成生成物によつてもたらされている。

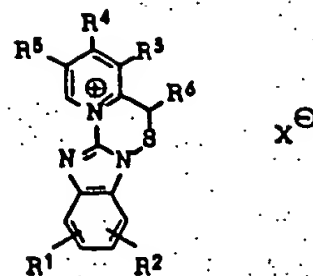
本発明により、驚くべきことに、一般式 I を

- 15 -

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は同種または異種であつて、水素、弗素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは優勢に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、アリール基、アリールオキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接する R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて単環式の 5 -、6 - もしくは 7 - 員環または二環式の 9 -、10 - もしくは 11 - 員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、また N および O から選ばれる異種原子を 0 ~ 3 個含有することができ、またこれらの環は 1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好きしくは F または Cl、スピロ化合物を形成する 4 ~ 5 個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれ

- 17 -

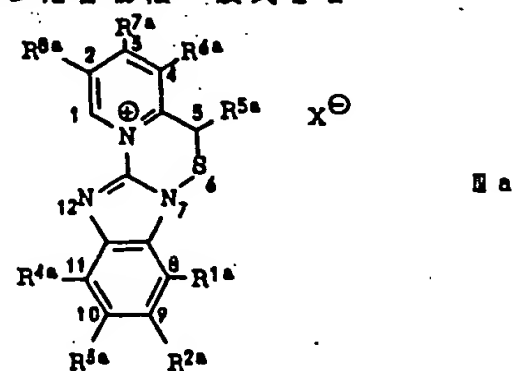
有するスルホキシドの上記の波成反応は、一般式 II



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上記と同様であり、 X^- は製薬的に許容しうるアニオンである。)

を有する新規なスルフェンアミドへの複雑な変換反応であることが見出された。

本発明の化合物は一般式 II a



- 16 -

る 1 ~ 4 個の置換基によつて任意的に置換されていく、または 2 もしくは 4 個のこれらの置換基が一緒になつて 1 もしくは 2 個のオキシ基 ($\text{O}=\text{C}-$) を形成しており、そしてもしも R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて 2 個の環を形成しているときは、それらは互いに縮合していき、 R^{5a} は水素またはアルキル基であり、 R^{6a} は水素またはアルキル基であり、または R^{5a} と R^{6a} とが互いに結合してアルキレン鎖を形成しており、 R^{7a} は水素、アルキルアルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、 R^{8a} は水素またはアルキル基であり、または R^{6a} と R^{7a} とがまたは R^{7a} と R^{8a} とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒になつて環を形成しており、その環において、 R^{6a} および R^{7a} または R^{7a} および R^{8a} によつて

- 18 -

構成された部分は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$ であり、そして p は 2、3 または 4 であり、0、8 および N 原子は常に化合物 III a の位置 3 に結合しており、R はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基であり、 X^- は製薬的に許容しうるアニオンである。) を有する化合物である。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R がアルキル基を表わす場合、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素原子、特に好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチルまたはイソブチルである。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} および R^{7a} がアルコキシ基を表わす場合、好ましくは 1 ~ 7 個の炭

- 19 -

素を表わす場合、好ましくは、各々アリール基中に 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基またはアルキル基中に 1 ~ 7 個の炭素原子を有し、特に好ましくは、各々アリール基中に 6 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基またはアルキル基中に 1 ~ 3 個の炭素原子を有する基であり、例えばフェニルメトキシおよびフェニルメチルである。

R^{5a} および R^{6a} が 3 個の炭素原子を有するアルケニレン鎖を表わし、キノリン環を形成していることが特に好ましい。

R^{7a} がアルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基を表わす場合、好ましくは 2 ~ 5 個の炭素原子、特に好ましくは 3 個の炭素原子を有する。

R がシクロアルキル基を表わす場合、好ましくは 3 ~ 10 個の炭素原子、特に好ましくは 3

素原子、特に好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を有する、低級アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシまたはイソプロポキシである。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} がハロゲンを表わす場合、クロロ、ブromo、フルオロまたはヨードである。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} および R がアリール基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有するフェニル等である。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} がアリーロキシ基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有するフェノキシ等である。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} がアリールアルコキシ基を表わし、かつ R がアリールアルキル

- 20 -

個の炭素原子を有する。

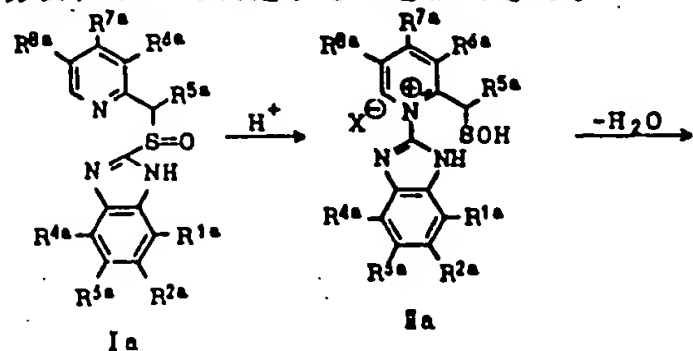
一般式 III a を有する化合物の中でも好ましいものは R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の少なくとも 2 個が水素であり、残る 1 または 2 個がメチル基であり、 R^{5a} が水素であり、 R^{6a} および R^{8a} の少なくとも 1 個がメチル基であり、 R^{7a} が水素またはメトキシ基であるものである。

本発明による特に好ましい化合物は、2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-*a*]ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレートおよび 2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-*a*]ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレートの異性体混合物である。

本発明による一般式 III a を有する新規な化合

物は強力な酵素抑制物質であり、主として H^+ 、 K^+ -ATPアーゼ酵素を抑制する物質である。更に、本発明の新規な化合物は、胃腸の細胞保護作用を有する。本発明の新規化合物は、適当な医薬品組成物の形態として治療に使用することができ、主として、胃障害、例えば、胃炎、胃および十二指腸潰瘍等を含む胃腸の炎症性疾患などの治療に用いることができる。これら化合物は、更に、胃腸の細胞保護剤として使用することもできる。

上記の一般式Ⅱaを有する化合物は、下記の方法によつて製造することができる。



- 23 -

一般式Ⅱaを有する化合物の製造に特に好ましい酸は、 HPF_6 、 HBP_4 、 $HAuCl_4$ および HCl である。

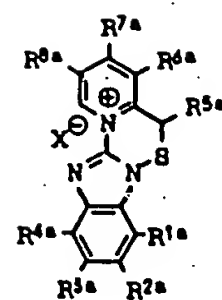
一般式Ⅱaを有し、式中 R^{5a} および R^{6a} が共にアルケニレン鎖を形成している化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

一般式Ⅱaを有する化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

方法a)

一般式Ⅱaを有するスルホキンド0.005モルを37℃において CH_3OH 中の0.2M HCl 50 ml (HCl 1 mlおよび CH_3OH 49 ml)に溶解せしめ、7分間攪拌する。 HPF_6 、 HBP_4 または $HAuCl_4$ の酸1 mlを加え、得られる溶液を10℃に冷却する。一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドの結晶が沈澱し、それをろ別し乾燥する。

方法b)



IIa

一般式Ⅱaを有するスルホキンドを投与した場合、それ自体も生体内抑制物質であるスルフェン酸Ⅱaを経て変換反応が進行するものと思われる。しかしながら、このスルフェン酸は単離することができない化合物であると思われる。スルホキンドからスルフェンアミドへの変換は、2つの異なる経路、即ち、
a) 酸触媒下経路 および
b) 非-酸触媒下経路
を経て進行する。しかし、どちらの経路を経ても、同一のスルフェンアミドⅡaが得られる。

- 24 -

一般式Ⅱaを有するスルホキンド0.005モルを CH_3OH 中の0.2M HCl 50 ml (HCl 1 mlおよび CH_3OH 49 ml)に37℃において溶解せしめ、7分間攪拌する。得られる溶液を冷却することにより、一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドが Cl^- -塩として沈澱する。この沈澱物をろ別し乾燥する。

方法b)

一般式Ⅱaを有するスルホキンド0.01モルを0.2Mのメタノール性 HBP_4 100 ml (50% HBP_4 25 mlおよび CH_3OH 97.5 ml)中に37℃において溶解せしめ、2分間攪拌する。 $MeOH$ 50 mlを加え、次いでその混合物を37℃において更に3分間攪拌する。その混合物を5℃に冷却する。一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドの結晶が沈澱し、それをろ別し乾燥する。

更に、本発明は、本発明の新規なスルフェン

- 25 -

- 26 -

アミドを活性成分として含有する医薬品組成物；
本発明の新規なスルフェンアミドの用法における使用、特に哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための使用；本発明の新規なスルフェンアミドの哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患の予防および治療における使用；式Ⅲ a の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するための方法；式Ⅲ a の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患を治療するための方法；および式Ⅲ a の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための方法にも関するものである。

臨床用には、本発明の化合物を経口、直腸、非経口またはその他の形式の投与のための医薬品製剤に調製して用いる。該医薬品製剤は、本

- 27 -

剤は適当な被膜形成物質で被覆することができる。

一種または一種以上の本発明の活性化合物と適当なソフトゼラチンカプセル用賦形剤との混合物を含有するカプセルを用い、ソフトゼラチンカプセルを製造することができる。また、活性化合物を固形粉状担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせて含有するハードゼラチンカプセルとすることもできる。

経口投与形態とする場合、腸溶被覆剤の形 (enteric coated) とすることができる。この腸溶被覆剤は、製薬的に許容しうる腸溶被覆物質例えばミツロウ、セラックまたはアニオンフィルム形成ポリマー、例えばフタル酸酢酸セル

- 29 -

発明の化合物を製薬的に許容しうる担体と組み合わせて含有する。担体は固体、半固体もしくは液体 賦剤、またはカプセルの形態であることができる。これらの医薬品製剤もまた本発明の対象である。通常、活性化合物の量は製剤の 0.1~95 重量% である。

本発明の化合物を含有する医薬品製剤を経口投与用の投与単位の種類に調製する場合、各化合物を固体、粉状担体、例えばリン酸カルシウム、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチン、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステリルフマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスなどと混合することができる。次いでこの混合物を処理して顆粒とし、または圧縮して錠剤とする。錠

- 28 -

ロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマー等から選ばれたものであり、好ましくは適当な可塑剤と組み合わせて用いる。活性化合物を含有する錠剤または顆粒を、含有する化合物の種類別に、または活性化合物の含有量別に区別するため、上記の被覆に種々の色素を加えることができる。

活性物質の典型的な投与量は、種々の要因、例えば各患者毎の必要量、投与の方法および疾患の違いに応じ、広範囲に変化する。通常、経口および非経口投与量は活性物質 1~400 mg/日 の範囲で変化する。

実施例 1A + 1B

2,4 - ジメチル - 3,9 - ジメトキシ - 5H - ピリ
ド [1',2' : 4,5] [1,2,4] テアジアジノ [2,3
- 5] ペンズイミダゾール - 1,3 - イウムテト

- 30 -

ラフルオロボレート(1A)および2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-a]ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレート(1B)(異性体混合物)

方法 a

5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.72g、0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl(50ml)(濃HCl 1mlおよびCH₃OH 4.9ml)中に溶解し、37℃で7分間攪拌した。濃HBF₄(1ml)を添加し、得られた溶液を10℃に冷却した。目的とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。収量: 1.25g(60%)、NMRによる分析の結果を表2に表わす。

-31-

-a]ベンズイミダゾール-13-イウムクロライド(11)

(方法b)

5,6-ジメチル-2-[[[(4-メトキシ-3-メチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.60g、0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl(50ml)(濃HCl 1mlおよびCH₃OH 4.9ml)中に溶解し、37℃で7分間攪拌した。得られた溶液を冷却し、目的のスルフェンアミド塩を沈澱させた。生成物をろ別し乾燥した。収量は0.3g(17%)であつた。NMRによる分析結果を表2に表わした。

実施例 12

ベンズイミダゾ[1,2-b]ピリド[1,2,3-de][1,2,4]ペンゾチアジアジン-14-イウム,ヘキサフルオロホスフェート(12)

方法 b

5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(3.45g、0.01モル)を0.2Mメタノール性HBF₄(100ml)(50% HBF₄ 2.5mlおよびCH₃OH 97.5ml)中に溶解し、37℃で2分間攪拌した。更にメタノール(50ml)を添加し、得られた混合物を37℃で更に3分間攪拌した。得られた混合物を5℃に冷却したところ、目的とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物(1A+1B)が沈澱した。異性体混合物の形態の生成物をろ別し、乾燥した。収量は3.3g(79%)であつた。NMRによる分析の結果を表2に表わす。

実施例 11

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3

-32-

(方法a)

2-[[8-キノリニル]-スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.50g、0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl(50ml)(濃HCl 1mlおよびCH₃OH 4.9ml)中に溶解し、得られた溶液を37℃で7分間攪拌した。濃HBF₄(1ml)を添加し、得られた溶液を10℃に冷却した。目的とするスルフェンアミド塩を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。融点199℃。

出発化合物は下記の方法に従つて製造した。

2-[[8-キノリニル]-チオ]-1H-ベンズイミダゾールの製造

エタノール(250ml)中の塩酸8-メルカプトキノリン(5.00g、0.025モル)に濃HCl(225ml)および2-クロロベンズイミダゾール(3.86g、0.025モル)を添加した。この混合物を一晩還流した。2M NaOHを添加してpHを13.0に

-34-

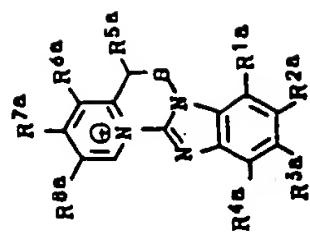
調整した。溶媒成分を蒸発させて除去した。得られた混合物を氷水上に注いだ。ろ過および CH_3CN からの再結晶により、目的とする生成物 (4.50g、65%) を得た。融点 215°C 。

2 - (8 - キノリニル) - スルフィニル - 1H -
ベンズイミダゾールの製造

CH_2Cl_2 (100ml) 中に溶解し、 -10°C に冷却した 82% m - クロロ過安息香酸 (3.42g、0.016モル) を、 CH_2Cl_2 (150ml) 中に溶解した 2 - (8 - キノリニル) - テオ - 1H - ベンズイミダゾール (4.50g、0.016モル) に、温度を -5°C に維持しながら、攪拌下で添加した。 -5°C で10分間攪拌を続けた。この CH_2Cl_2 - 溶液を、水 (100ml) に溶解した NaHCO_3 (2.69g、0.032モル) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、次いで溶媒を蒸発させて除去した。 CH_3CN を残留物に添加し、得られた混合物を攪拌下で熱した。沈澱をろ別し、熱した CH_3CN で洗浄し、目的とする生成物 (2.40g、51%) (融点、 205°C) を得た。



- 35 -


本発明の範囲に含まれる化合物の典型例



実験例	R ^{3a} , R ^{2a}				R ^{3b}	R ^{5a} , R ^{4a} , R ^{6a}				R ^{7a}	R ^{8a}	I [⊖]	測定方法 (融点, C または NMR)
	R ^{1a}	R ^{2a}	H	-OCH ₃		R ^{4a}	R ^{5a}	-CH ₃	R ^{6a}				
1A	H	-OCH ₃	H		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-CH ₃	BP4	NMR	
1B	H	H	-OCH ₃		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-CH ₃	BP4	NMR	
2A	H	-OCH ₃	H		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-OH ₃	PP6	NMR	
2B	H	H	-OCH ₃		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-OH ₃	PP6	NMR	
3A	H	-OCH ₃	H		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-OH ₃	AuCl ₂ 4	NMR	
3B	H	H	-OCH ₃		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-OH ₃	AuCl ₂ 4	NMR	
4	H	H	H		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-OH ₃	PP6	NMR	
5	H	H	H		H	H	-CH ₃		-OCH ₃	-CH ₃	AuCl ₂ 4	NMR	
6	H	H	H		H	H	H		H	H	BP4	225	
7A	H	-CH ₃	H		H	H	-CH ₃		H	H	BP4	NMR	




実施例	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	溶媒	測定方法 (融点、CまたはNMR)
7B	H	H	-CH ₃	H	-CH ₃ H	H	H	H	BF ₄	NMR
8	H	-OH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃ H	H	H	H	BF ₄	NMR
9	H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	BF ₄	187
10	H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	BF ₄	NMR
11	H	-OH ₃	-OH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	BF ₄	NMR
12	H	H	H	H	-CH-OH-OH-	H	H	H	BF ₄	199
13	H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	H	-OH ₃	PP ₆	NMR
14	H	H	H	H	H	-CH ₃	-CH ₃	H	BF ₄	215
15	H	H	H	H	H	-CH ₃	-CH ₃	H	BF ₄	170
16	-CH ₃	-OH ₃	-CH ₃	-OH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-CH ₃	BF ₄	
17	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	PP ₆	
18	H	-CH ₃	-OH ₃	-CH ₃	H	-OH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	BF ₄	
19	H	-OH ₃	-OH ₃	-CH ₃	H	-OH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	AuO ₂ Cl ₄	
20	-OH ₃	H	-OH ₃	-OH ₃	H	-OH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-CH ₃	PP ₆	
21	-OH ₃	H	-CH ₃	-OH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	BF ₄	
22	H	H	-OH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-OH ₃	AuO ₂ Cl ₄	
23	H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-CH ₃	BF ₄	
24	-OH ₃	H	H	-OH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-OH ₃	BF ₄	
25	H	H	H	-OH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-OH ₃	BF ₄	
26	H	H	-OH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	AuO ₂ Cl ₄	
27	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-OCH ₂ OH=OH ₂	-CH ₃	PP ₆	
28	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	BF ₄	
29	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-O(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	-OH ₃	AuO ₂ Cl ₄	
30	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	BF ₄	
31	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-OCH(OH) ₃) ₂	-OH ₃	PP ₆	
32	H	H	-OCH ₃	H	H	-OH ₃	-O(CH ₃) ₃) ₃	-CH ₃	BF ₄	

実施例	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	イ [⊖]	決定方法 (融点, CまたはNMR)
33	H	H	-OCH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	Cl	
34	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	H	H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	PP ₆	
35	H	-CH ₃	H	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	BP ₄	
36	H	H		H	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	AuCl ₄	
37	H	H	-OCH ₂ CH ₂ - 	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	PP ₆	
38	H	-CH ₃	-COOCH ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	BP ₄	
39	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	Cl	
40	H	H	-C(CH ₃) ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	AuCl ₄	
41	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	BP ₄	
42	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	H	AuCl ₄	
43	H	-CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	PP ₆	
44	H	-CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	H	-CH ₃	Cl	
45	H	-CH ₃	-COC ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	AuCl ₄	
46	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	BP ₄	
47	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	PP ₆	
48	H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	Cl	
49	H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	PP ₆	
50	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	BP ₄	

実験例	同定方法 (融点, °C または NMR)									
	R1a	R2a	R3a	R4a	R5a	R6a	R7a	R8a	融点	融点
51	H	-CH3	-CH(CH3)2	-CH3	H	-CH3	-CH3	-CH3	-CH3	AuCl4
52	H	-OCH3	-Br	-OCH3	H	-OCH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	PP6
53	H	-OCH3	-Br	-OCH3	H	-CH3	-CH3	-CH3	H	BP4
54	H	-C2H5	-CN	-O2H5	H	-OCH3	-OCH3	-OCH3	H	AuCl4
55	H	-O2H5	-CN	-C2H5	H	-OCH3	-O2H5	-O2H5	-OCH3	Cl
56	-CH3	-CH3	-OCH3	-CH3	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	Cl
57	-CH3	H	-OCH3	-CH3	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	BP4
58	-CH3	H	-OCH3	-CH3	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	AuCl4
59	-OCH3	H	-OCH3	-Cl	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	PP6
60	H	-Cl	-Cl	-Cl	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	Cl
61	H	-CH3	-CH3	H	H	H	-OCH3	-OCH3	-C2H5	AuCl4
62	H	-CH3	-O(CH2)6CH3	-CH3	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	Cl
63	H	H	-C2H5	H	H	-CH3	-OCH2CH=CH2	-OCH2CH=CH2	-CH3	PP6
64	H	H	-OCH3	H	H	-CH3	-O(CH2)2CH(CH3)2	-O(CH2)2CH(CH3)2	-CH3	BP4
65	H	H	-C(CH3)3	H	H	-CH3	-OCH2CH=CH2	-OCH2CH=CH2	-CH3	Cl
66	H	H		H	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	PP6
67	H	H	-NO2	H	H	-CH3	-OCH3	-OCH3	-CH3	BP4
68	H	H	-Br	H	H	-CH3	-OCH2CH=CH2	-OCH2CH=CH2	-CH3	AuCl4

同定方法
(融点、またはNMR)

実施例	R1a	R2a	R3a	R4a	R5a	R6a	R7a	R8a	⊖
69	H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COCH}_3 \end{array}$	H	H	H	-OCH ₃	-C ₂ H ₅	PF ₆
70	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	H	BF ₄
71	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	-CH ₃	Cl
72	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	H	-CH ₃	AuCl ₄
73	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	H	BF ₄
74	H	-CH ₃	-CN	-CH ₃	H	-CH ₃	-OC ₂ H ₅	-CH ₃	AuO ₂
75	H	H	-OCH ₃	H	H	H	-OCH ₃	-C ₂ H ₅	PF ₆
76	H	-CH ₃	H	-CH ₃	H	H	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	Cl
77	H	H	-CF ₃	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	AuCl ₄
78	H	H	-NO ₂	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	BF ₄
79	H	H	-Cl	H	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	PF ₆
80	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	PF ₆
81	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	PF ₆
82	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	Cl
83	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	BF ₄
84	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	PF ₆
85	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			PF ₆
86	H	-OCF ₂ CHFO-		H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆

大分子番号	R1a	R2a	R3a	R4a	R5a	R6a	R7a	R8a	⊖	同定方法 (融点、CまたはNMR)
87	H	-OCF ₃ CHFO-		H	H	H	OCH ₃	H	PF ₆	
88	H	-OCF ₂ O-		H	H	CH ₃	OCH ₃	H	Br	
89	H	-OCF ₂ O-		H	H	H	OCH ₃	H	Cl	
90	H	-OCF ₂ O-		H	H	H	OCH ₃	CH ₃	Cl	
91	H	-OCF ₂ CFClO-		H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	
92	H	-CO- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	Cl	
93	H	-CO- 	H	H	H	H	OCH ₃	H	I	
94	H	-CO- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	
95	H	OCF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	
96	H	OCF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	Cl	
97	H	OCF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	PF ₆	
98	H	OCF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	
99	H	OCF ₂ CHP ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	Br	
100	H	OCF ₂ CHP ₂	H	H	H	H	OCH ₃	H	Cl	
101	H	OCF ₂ CHP ₂	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	PF ₆	
102	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	
103	H	OCHP ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	
104	H	OCHP ₂	OCHP ₂	H	H	H	OCH ₃	H	PF ₆	
105	H	OCHP ₂	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	PF ₆	

- 41 -

実施例 1 ~ 5、7、8、10、11 および 13 に
よる化合物の同定データを、下記の表 2 に示す。

表 2		NMR データ (90 MHz) ppm (CD ₃ CN)
実施例による化合物		
1A } 異性体混合物	1B }	253(s, 3H), 263(s, 3H), 397(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 697~783(m, 3H), 930(s, 1H)
2A } 異性体混合物	2B }	253(s, 3H), 263(s, 3H), 393(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 7.0~7.83(m, 3H), 930(s, 1H)
3A } 異性体混合物	3B }	250(s, 3H), 260(s, 3H), 390(s, 3H), 430(s, 3H), 483(s, 2H), 7.0~7.80(m, 3H), 930(s, 1H)
4		250(s, 3H), 263(s, 3H), 437(s, 3H), 487(s, 2H), 730~760(m, 3H), 7.6~8.0 (m, 1H), 937(s, 1H)
5		247(s, 3H), 260(s, 3H), 433(s, 3H),

- 4 2 -

7.70(s, 1H), 860(s, 1H), 947(s, 1H)。

本発明の新規なスルフェンアミドを医薬品製
剤中にとりこむ場合の具体例を、下記の実施例
によつて示す。

実施例 80 錠剤

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5-ヒ
-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノー
[2,3-g]-ペンズイミダゾール-13-イウム
クロライド(250g)を、ミキサー中で、

無水ラクトース 500g

微結晶セルロース 500g

架橋したポリビニルピロリドン 100g

と混合した。ステアリン酸マグネシウム 5g を
添加し、得られた混合物を圧縮し、各重量が
275mg の錠剤とした。

生物学的試験

1. 生体内における胃の H⁺, K⁺-ATP アーゼの抑制

7A } 異性体混合物	7B }	1.57(d, 3H), 250および253(2s, totally 3H), 520(q, 1H), 7.27~7.50(m, 2H), 7.60~7.83(m, 1H), 813~833(m, 2H), 870~897(m, 1H), 967(d, 1H)
8		1.60(d, 3H), 247(s, 3H), 250(s, 3H), 523(q, 1H), 750(s, 1H), 7.77(s, 1H), 833(s, 1H), 843(s, 1H), 890(d, 1H), 980(d, 1H)
10		246(s, 9H), 430(s, 3H), 483(s, 2H), 740~7.80(m, 3H), 950(d, 1H)
11		243(s, 6H), 247(s, 3H), 430(s, 3H), 497(s, 2H), 7.20(s, 2H), 7.40(d, 1H), 950(d, 1H)
13		243(s, 3H), 250(s, 3H), 263(s, 3H), 270(s, 3H), 490(s, 2H), 750(s, 1H),

- 4 3 -

豚の胃の H⁺, K⁺-ATP アーゼを、Biochim. Biophys.
第 465 巻、311~330 頁、1977 年に記載さ
れたサツコマニ等による方法に従い、精製した。
膜蛋白 10 μg (上記の引例に記載されている胃
腸の断片) を、2 mmol/L のピペラジン-N,N'-
-ビス-(2-エタンスルホン酸)緩衝液 (pH
7.4) および最終容量 1 ml 中の濃度 10⁻⁷~10⁻⁴
M の試験化合物と共に培養した。(試験化合物
はメタノール中に溶解した。これらのストック
溶液の一定部分を 1 ml 未満の最終メタノール濃
度に希釈した。この溶液自体は酵素活性に影響
をおよぼさない) 30 分間培養した後、Biochim.
Biophys. 第 728 巻、31~38 頁、1983 年に記
載されたウォールマーク等による方法に従い、
残存する H⁺, K⁺-ATP アーゼ活性を測定した。
投与量-反応曲線を作成することにより、半-
最大値抑制 (I₅₀) における濃度を測定するこ

- 4 5 -

- 4 4 -

とができた。実施例1 Aおよび1 Bによる異性体混合物を試験した結果、 $ED_{50} = 6.1 \times 10^{-7} M$ が得られた。

I. 意識のある犬の胃酸分泌に対する生体内抑制作用 試験方法

慢性胃フィステルの疾患を有する犬を用いた。これらの犬に外科手術を施し、胃に胃カニユーレを挿入し、試験化合物を十二指腸へ直接投与するための十二指腸フィステルをつくった。手術後4週間回復期を経た後、一週間に一度、各犬に試験を行つた。各試験の前18時間は、食物および水を与えなかつた。

試験化合物を0.5%メトセル[®] (90 HQ, 15,000、ダウ・ケミカル社製)中に懸濁させ、直ちに塩酸を加えてpHを約4に調整し、胃チューブを用いてこの懸濁液を経口投与した。1時間後、ヒスタミンを1時間に400~600 nmol

- 46 -

ト (190~220g)を用い、一方には試験化合物による試験を、他方には対照試験を行つた。試験前24時間は水のみを与え、食物は与えなかつた。試験グループの動物には、試験の直前に0.01M HCl中に溶解した試験化合物を経口的に投与し、対照グループの動物には、媒代(0.01M HCl)を1 ml/kgの投与量で与えた。5または30分後、ラットに純粋エタノール(胃粘膜の損傷を誘発するための標準試薬)1 mlを経口的に与えた。

30分後、ラットを二酸化炭素で窒息死させ、それらの胃を解剖により摘出し、胃粘膜における死損傷の存在を観察した。胃の損傷の長さの合計を試験グループおよび対照グループについて測定したが、それに先立ち、いずれのグループも5および30分前にエタノールで処置した。

- 48 -

/kgの投与量で連続的に注入することにより胃酸分泌を誘発し、胃酸分泌を最大値の約90%とした。胃液を、胃カニユーレからの自由流出により、2時間、連続30分間試料に収集した。微量計自動滴定機を用い、これらの試料を0.1M NaOHでpH 7.0に滴定し、酸の産出量を算出した。それぞれの犬において、試験中の酸の産出量と、媒体のみを与えた場合の対照試験における酸の産出量とを比較することにより、酸分泌の抑制割合を算出した。各化合物について、最大抑制作用を測定した。実施例1 A + 1 Bによる異性体混合物を4 $\mu\text{mol/kg}$ の濃度で用いた試験の結果、40%の抑制が得られた。

II. 生体内細胞保護作用：ラットにおけるエタノールによつて誘発された胃の損傷に対する作用

2グループのメスのスプラクード・レイラツ

- 47 -

実施例1 Aおよび1 Bによる異性体混合物を20 $\mu\text{mol/kg}$ で試験した場合、損傷の全長は対照試験における全長が11.4cm (5分)および10.4cm (30分)であつたのに比較して、5.3cm (5分)および4.4cm (30分)に減少した。このことは ED_{50} -値が20 $\mu\text{mol/kg}$ であることを示す。

上記の生物学的試験により、一般式IIIを有する化合物は、胃酸分泌を抑制し、また胃腸粘膜の保護作用をも有することがわかる。

特許出願人 アクチエボラゲット・ヘツスレ

代理人 弁理士 高木 千 嘉

外2名

- 49 -

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

C 07 D 401/12
513/16
513/22
/(C 07 D 513/14
221:00
285:00
235:00)
(C 07 D 401/12
213:00
235:00)
(C 07 D 401/12
215:00
235:00)
(C 07 D 513/16
221:16
285:00
235:00)

識別記号

庁内整理番号

7431-4C
8214-4C
8214-4C
8214-4C
8413-4C
7330-4C
8413-4C
7431-4C
7138-4C
8413-4C
7431-4C
8413-4C
8413-4C
8214-4C
8413-4C
7330-4C
8413-4C